

De la dysplasie à la dysphagie

Marc GIOVANNINI

Unité d'Oncologie Médicale 1 et Unité d'Endoscopie, Institut Paoli-Calmettes, 232 Bd St-Marguerite, 13273 Marseille Cedex 9.

Observation

Un homme de 66 ans est venu consulter pour une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien avec douleurs rétro-sternales et régurgitations acides. Ces signes étaient présents depuis environ 3 ans et s'étaient récemment aggravés malgré la prise de dompéridone (4 cp/jour) et de ranitidine (300 mg/jour). On notait dans ses antécédents, une hypertension artérielle traitée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et la résection d'un polype adénomateux bénin du rectum lors d'une coloscopie réalisée 2 ans auparavant, motivée par un épisode de rectorragie. L'examen clinique était sans particularité et vous avez proposé au patient de réaliser une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD). Il était un peu réticent, mais a accepté l'examen après discussion. La FOGD a mis en évidence un cardia béant surmonté d'un endobrachyoesophage (EBO) de 4 cm de hauteur de type II. L'estomac, le bulbe et le 2^e duodénum étaient normaux. Après rinçage de l'EBO avec de l'acide acétique à 3 %, vous avez réalisé une coloration par du bleu de méthylène à 0,5 %. La majeure partie de l'EBO s'est colorée en bleu sauf une zone qui est restée dyschromique et légèrement irrégulière. Vous avez alors réalisé des biopsies sur les zones colorées en bleu et sur la zone dyschromique, en séparant les pots. Vous avez prescrit à votre patient un traitement par inhibiteur de la pompe à protons et l'avez convoqué une semaine plus tard pour lui communiquer les résultats des biopsies. Les biopsies de l'EBO ont montré une métaplasie intestinale sur les zones bleues avec une dysplasie de bas grade. La zone dyschromique correspondait à une aire de dysplasie de haut grade ou de carcinome *in situ*.

Question 1 : La coloration par le bleu de méthylène doit-elle être systématique en cas de diagnostic d'EBO afin de dépister les zones de dysplasie de haut grade ?

1. Oui
2. Non

Réponse : 1

La réponse devrait être plutôt oui, bien que les études publiées soient un peu contradictoires. L'étude princeps de Canto et al. a montré que la coloration au bleu de méthylène permettait de diagnostiquer les zones de métaplasie intestinale et de guider les

biopsies [1]. Des études ont confirmé ces résultats [2, 3], d'autres les ont tempérés [4], voire contredits [5]. Il est acquis que les zones de dysplasie de haut grade ou de carcinome *in situ* ne fixent pas ou de manière moins franche le bleu de méthylène que les zones de métaplasie intestinale. Par ailleurs, la coloration par le bleu de méthylène augmenterait le rendement des biopsies uniquement dans les EBO de plus de 1 cm de haut [4].

Question 2 : Afin de préciser le degré d'infiltration pariétale du carcinome diagnostiqué par les biopsies endoscopiques, que proposez-vous au patient ? (plusieurs réponses)

1. Transit œso-gastro-duodénal
2. Echoendoscopie avec un appareil standard (7,5-12 MHz)
3. PET-Scan
4. Tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale
5. Echoendoscopie avec une sonde haute fréquence (20-30 MHz)

Réponses : 2, 4 et 5

L'échoendoscopie est à ce jour le meilleur examen pour apprécier le degré d'infiltration d'une tumeur de l'œsophage. La tomodensitométrie permet d'apprécier l'extension métastatique hépatique ou pulmonaire. L'utilisation en première intention d'un échoendoscope standard est nécessaire pour apprécier l'extension à la musculuse et l'extension ganglionnaire. Chez 26 patients ayant une lésion superficielle de dysplasie de haut grade en endoscopie, l'échoendoscopie a mis en évidence une atteinte profonde de la sous-muqueuse et une atteinte ganglionnaire respectivement chez 6 et 5 patients [6]; l'atteinte de la sous-muqueuse a été confirmée dans 5 cas sur 6 et l'atteinte ganglionnaire chez 1 malade sur 5. Les minisondes de haute fréquence sont préconisées avant mucosectomie endoscopique, mais ne doivent pas être utilisées en première intention car elles n'évaluent pas correctement l'atteinte ganglionnaire [7]. Enfin, le PET-scan permettrait un bilan d'extension à distance a priori supérieur à celui de la TDM, mais actuellement il est en cours d'évaluation pour ce type de pathologie [8].

Question 3 : La TDM thoraco-abdominale est normale et l'échoendoscopie standard a montré un simple épaissement de la deuxième couche hypoéchogène, respectant les autres couches. Aucune adénopathie n'a été trouvée. Comment classez-vous cette lésion ? (1 réponse)

1. usT1N1
2. usT2N0

ABRÉVIATIONS

EBO	: endobrachyoesophage
TDM	: tomodensitométrie
FOGD	: fibroscopie œso-gastro-duodénale

3. usT1N0

4. usT3N0

Réponse : 3

La deuxième couche hypoéchogène correspond à la muqueuse et à une partie de la sous-muqueuse lorsqu'on utilise une sonde standard de 7,5 MHz. Avec des sondes d'échoendoscopie classiques, soit radiales mécaniques de 7,5 et 12 MHz, soit électroniques linéaires de 5 et 7,5 MHz, la paroi digestive apparaît constituée de 5 couches. La première couche, hyperéchogène, correspond à l'interface entre le ballonnet et la muqueuse, la deuxième, hypoéchogène, à la muqueuse et à une partie de la sous-muqueuse, la troisième, hyperéchogène, à l'autre partie de la sous-muqueuse et à l'interface sous-muqueuse-musculaire, la quatrième, hypoéchogène à la musculature et enfin la cinquième, hyperéchogène, à la séreuse. La description de ces différentes couches a abouti à une classification us des tumeurs digestives qui se veut la plus proche possible de la classification pTNM (tableau I).

L'utilisation de mini-sondes de plus haute fréquence de 15 MHz permet de distinguer 7 couches, avec un dédoublement de la musculature en couche longitudinale interne et longitudinale externe. Enfin, les sondes de très haute fréquence (20-30 MHz) objectivent 9 couches en dédoublant la deuxième couche hypoéchogène en muqueuse et musculature muqueuse. Seul ce type de sonde de haute fréquence peut différencier les tumeurs limitées à la muqueuse des tumeurs infiltrant la sous-muqueuse [9, 10].

Question 4 : Quel traitement proposez-vous à ce patient classé usT1N0 ? (1 réponse)

1. Cœsophagectomie chirurgicale
2. Cœsophagectomie précédée de chimiothérapie néo-adjuvante
3. Association radio-chimiothérapie exclusive
4. Mucosectomie endoscopique
5. Destruction par Plasma Argon

Réponses : 1 ou 4.

Chez un patient opérable, l'oesophagectomie reste le traitement de référence. En effet, elle permet une résection complète et une étude ganglionnaire exhaustive, et surtout elle enlève entièrement l'EBO évitant une éventuelle nouvelle dégénérescence [11]. Le problème majeur de la chirurgie reste néanmoins sa mortalité (8-15 %) et sa morbidité (30 %). Plusieurs études ont

montré que la mucosectomie endoscopique permet d'obtenir un contrôle local dans environ 85 % des cas [12-16]. Il semblerait possible de réséquer par voie endoscopique la totalité de l'EBO.

Le traitement par Plasma Argon est à proscrire pour 2 raisons : a) absence de preuve histologique, b) ré-épithélialisation superficielle par des cellules malpighiennes et risque de prolifération tumorale sous-muqueuse non détectable endoscopiquement.

Suite de l'observation

Le patient a refusé le traitement chirurgical. Vous ne l'avez revu que 2 ans plus tard. Il présentait alors un amaigrissement de 5 kg et une dysphagie aux solides grade 2. La FOGD montrait une tumeur circulaire de 9 mm de diamètre, difficilement franchissable par l'endoscope, étendue de 36 à 40 cm des arcades dentaires. Les biopsies ont confirmé l'existence d'un adénocarcinome moyennement différencié muco-sécrétant. L'examen clinique restait normal. L'échoendoscopie a montré une lésion usT3N1 (avec adénopathies coeliaques) et la TDM a classé la lésion ct T3N0M0.

Question 5 : Quel traitement proposez-vous ? (1 réponse)

1. Résection chirurgicale puis chimiothérapie adjuvante si pN+
2. Inclusion dans l'essai FFCD-EORTC comparant radio-chimiothérapie pré-opératoire versus chirurgie seule
3. Radio-chimiothérapie pré-opératoire hors essai
4. Radio-chimiothérapie exclusive
5. Prothèse œsophagienne

Réponse : 2 (4 optionnelle)

Actuellement, la question du traitement néo-adjuvant reste toujours posée et la meilleure manière d'y répondre est d'inclure des malades dans l'essai FFCD-EORTC 9901. Hors essai, le traitement standard reste la chirurgie. L'indication de la chimiothérapie pré-opératoire reste controversée, compte tenu des résultats contradictoires de deux essais randomisés [17, 18]. De nombreux essais de phase II montrent que la radio-chimiothérapie pré-opératoire est faisable au prix d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité post-opératoire [19]. Le taux de lésions stérilisées est équivalent qu'il s'agisse d'adénocarcinomes ou de cancers épidermoïdes de l'œsophage (environ 20 %). Seule l'étude randomisée de Walsh et al. a montré un bénéfice de la radio-chimiothérapie pré-opératoire (32 % vs 8 % de survie à 3 ans) mais la technique chirurgicale et le mode de sélection des patients étaient très critiquables [20].

La radio-chimiothérapie exclusive n'est pas à écarter compte tenu des résultats de l'essai FFCD 9102 qui montre une équivalence entre la radio-chimiothérapie exclusive et la radio-chimiothérapie d'induction suivie de chirurgie (40 % vs 34 % de survie à 2 ans) [21].

RÉFÉRENCES

1. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, Blades E, Chak A, Sivak MV Jr. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996;44:1-7.

Tableau I. – Classification échoendoscopique.*Endoscopic ultrasound classification.*

usT1 : tumeur limitée à la muqueuse (troisième et cinquième couche hyperéchogène intacte)
usT2 : tumeur atteignant la musculature sans la dépasser (cinquième couche hyperéchogène intacte)
usT3 : tumeur dépassant la séreuse (cinquième couche hyperéchogène franchie)
usT4 : envahissement d'un organe de voisinage
N0 : pas d'adénopathie d'allure néoplasique
N1 : adénopathie d'allure néoplasique (ronde, hypoéchogène, contours nets)

2. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, Jung M. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 2001;53:47-52.
3. Canto MI, Setrakian S, Willis JE, Chak A, Petras R. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. *Endoscopy* 2001;33:391-400.
4. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;54:289-93.
5. Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes S, Al-Sabbagh G, Gebrail F, Slo S, et al. Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a preliminary study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:409-13.
6. Scotton IA, Kochman ML, Lewis JD, Furt EE, Rosato EF. Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;54:689-96.
7. Yanai H, Yoshida T, Harada T, A, Matsumoto Y, Nishiaki M, Shigemitsu T et al. Endoscopic ultrasonography of superficial esophageal cancers using a thin ultrasound probe system equipped with switchable radial and linear scanning modes. *Gastrointest Endosc* 1996;44:578-82.
8. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-8.
9. Murata Y, Suzuki S, Ohta M, Mitsunaga A, Hayashi K, Yoshida K, et al. Small ultrasonic probes for determination of the depth of superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 1996;44:23-8.
10. Vasquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. High-frequency US catheter-based staging of early esophageal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;55:75-9.
11. Collard JM. High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. The case for esophagectomy. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12:77-92.
12. Al-Kasspoles MF, Hill HC, Nava HR. High-grade dysplasia within Barrett's esophagus. Controversies Regarding clinical options and approaches. *Ann Surg Oncol* 2002;9:222-7.
13. Ell C, May A, Gossner L. Endoscopic mucosal resection of early and high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-7.
14. Nijhawan PK, Wang KK. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;52:328-32.
15. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, A Hayashi K, Yoshida K, Suzuki S et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-31.
16. Giovannini M, Bernardini D, Moutardier V, Seitz JF, Lelong B. Endoscopic mucosal resection (EMR): results and prognostic factors in 21 patients. *Endoscopy* 1999;31:698-701.
17. Kelsen DP, Minsky B, Smith M. Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1352-61.
18. MRC. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
19. Samel S, Hofhneinz R, Hundt. Neo-adjuvant radio-chemotherapy of adenocarcinoma of the esogastric junction. *Onkologie* 2001;24:278-82.
20. Walsh TN, Noonan MB, Hollywood D, Kelly A, Stat C, Keeling N et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;15:462-7.
21. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Triboulet JP, Conroy T, Pezet D et al. Final results of a randomised multicentric phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102) (abstract). *Proc As Soc Clin Oncol* 2002;21:130A.